(6.)

SUCCURSALE DELL'OSPEDALE MAGG. DI MILANO IN CERNUSCO SUL NAVIGLIO
(Diretta dal Dottor GIOVANNI GRASSELLI)

Dott. CORRADO DA FANO

Intorno ad una particolare alterazione DELLE CELLULE dei gangli spinali umani

Estratto dal Giornale "L' Ospedale Maggiore,,
Anno II. - 1907.



MILANO
STABILIMENTO G. MODIANO & C.
1907.

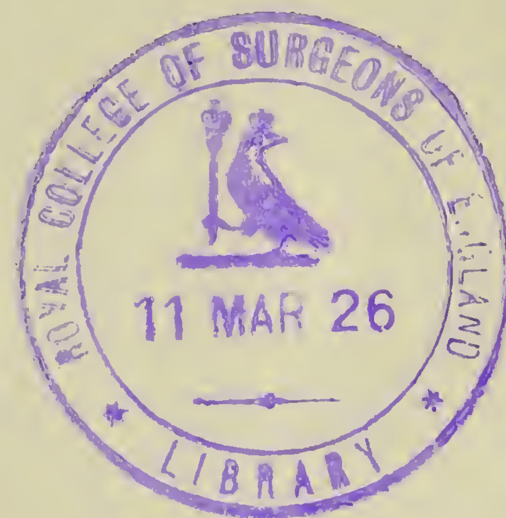
SUCCURSALE DELL'OSPEDALE MAGG. DI MILANO IN CERNUSCO SUL NAVIGLIO
(Diretta dal Dottor GIOVANNI GRASSELLI)

Dott. CORRADO DA FANO

Intorno ad una particolare alterazione
DELLE CELLULE
dei gangli spinali umani

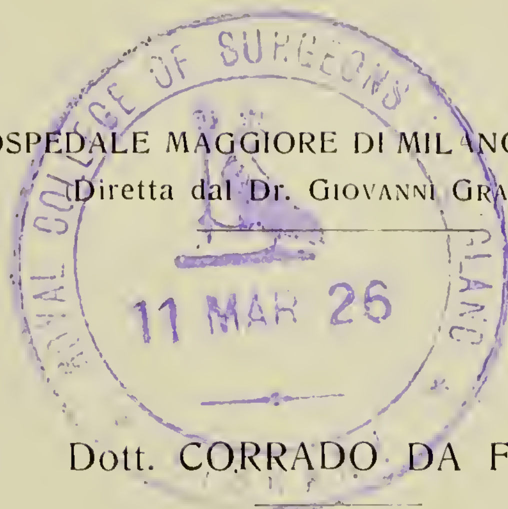
Estratto dal Giornale " L'Ospedale Maggiore "
Anno II. - 1907.





MILANO
STABILIMENTO G. MODIANO & C.
1907.

SUCCURSALE DELL'OSPEDALE MAGGIORE DI MILANO IN CERNUSCO SUL NAVIGLIO
(Diretta dal Dr. Giovanni Grasselli)



Dott. CORRADO DA FANO

Intorno ad una particolare alterazione delle cellule dei gangli spinali umani.

L'introduzione nella tecnica istologica del metodo di Cajal al nitrato d'argento ridotto ha permesso di mettere in evidenza nei gangli sensitivi cerebro-spinali una serie d'interessanti particolarità morfologiche sfuggite sinora all'osservazione. Tra esse hanno specialmente richiamata l'attenzione degli studiosi le cosidette fibre a clava: fibre di spessore vario, d'apparenza nervosa, le quali, ora dopo essersi gradualmente ispessite, ora bruscamente si terminano con un rigonfiamento.

Noti anche col nome di bole, i rigonfiamenti a clava possono avere diversissima forma — sferica, ovoidale, allungata, lobata, affatto irregolare — ed essere di dimensioni pure molto varie — talvolta piccolissimi, talvolta veramente giganteschi. — Essi sono rivestiti, di solito, da una capsula nucleata propria, la quale tuttavia non sempre può essere dimostrata, circondati o no da sottili fibrille nervose. Le fibre portanti la clava ora si dipartono dal corpo cellulare ora dal cilindrasse, sia in prossimità alla sua origine, sia in un punto molto distale ed hanno decorso molto vario di guisachè il rigonfiamento viene a trovarsi o vicinissimo alla cellula d'origine o ad una notevole distanza da essa tra i fasci di fibre nervose intragangliari.

Illustrate dapprima da Cajal (1) che le osservò nei gangli sensitivi dell'uomo e di alcuni mammiferi, le fibre clavate formarono oggetto di particolare studio da parte di Levi (2) che ne confermò l'esistenza nei cheloni e nei mammiferi e ne investigò la genesi, di Marinesco (3) e di Nageotte (4) che le riscontrarono in numero particolarmente rilevante nei gangli spinali dei tabetici.

---

(1) Cajal Ramon S. - **Tipos cellulares de los ganglios sensitivos del hombre y mamiferos.** — *Trab. Lab. Invest. biol.* IV, 1905.

(2) Levi G. - **Di alcuni problemi riguardanti la struttura del sistema nervoso.** — *Archivio di Fisiologia,* IV, 1907.

(3) Marinesco G. - **Contribution à l'étude de l'histologie et de la pathogenie du tabes.** — *Semaine Médicale,* N. 16, 1906.

(4) Nageotte J. - **Régénération collatérale des fibres nerveuses terminées par des massues de croissance, etc.** — *Nouvelle Iconographie Salpêtrière,* N. 3, 1906.

Basandosi appunto sul loro numero e sulla loro rassomiglianza con formazioni analoghe osservabili nei nervi in via di rigenerazione, Nageotte ha creduto di poter affermare che le fibre munite di rigonfiamenti terminali sono l'indice di un processo rigenerativo destinato a riintegrare le fibre nervose distrutte. Questo processo, che avrebbe nella tabe la sua maggior espressione, fu da Nageotte indicato col nome di rigenerazione collaterale, processo che in proporzioni molto più piccole si verificherebbe anche nel normale allo scopo di riparare alle minute lesioni verificantisi accidentalmente negli elementi nervosi durante l'esplicazione della loro vita fisiologica.

In seguito all'esame comparativo, fatto col metodo di Cajal, dei gangli spinali di un caso di tabe, di un caso di paraplegia semplice da arteriosclerosi midollare e dei gangli del plesso brachiale sinistro di un antico amputato del braccio corrispondente, io (1) ho in una nota recente espresso l'opinione: che i reperti che si possono ottenere nei gangli spinali dei tabetici col metodo di Cajal non diano fondamento per ammettere un aumento di quel processo di rigenerazione collaterale che in proporzioni minori si verificherebbe costantemente anche in condizioni fisiologiche; che le particolarità morfologiche che si riscontrano nei gangli e nelle radici dei tabetici nulla abbiano di particolarmente distinto dalle alterazioni che si verificano in altre condizioni morbose.

In questa breve memoria, intesa principalmente a descrivere una particolare alterazione delle cellule dei gangli spinali umani non ancora osservata per quanto a me risulti da altro autore, *credo frattanto di poter confermare le conclusioni su riferite.* Studiando col metodo di Cajal i gangli spinali di un caso di demenza senile (Giovanni An. di 72 anni) ho potuto nuovamente riscontrare sia tra i fasci di fibre nervose intragangliari, sia in maggior o minor vicinanza delle cellule un numero veramente notevole di fibre munite di rigonfiamenti terminali o bole.

Del caso in parola stimo inutile riferire qui la storia clinica e l'intero protocollo d'autopsia; ricorderò solo che al tavolo anatomico si potè riscontrare: rammollimenti multipli cerebrali, della sostanza bianca sottocorticale, del centro ovale, dei nuclei grigi della base; note rilevantissime ateromasiche ed arteriosclerotiche delle grandi e piccole arterie.

L'esame istologico dei gangli spinali dimostrò uno stato manifesto di atrofia della maggior parte delle cellule nervose consecutivo verosimilmente alle gravi lesioni dell'apparato circolatorio che dovevano aver provocato qui, come nelle altre parti del sistema nervoso, un rallentamento di tutti gli scambi nutritivi. Come sopra ho detto anche in questo caso le fibre a rigonfiamento terminale erano in numero molto considerevole, non inferiore certamente a quello da me illustrato in precedente lavoro. Prevalevano i rigonfiamenti di notevoli dimensioni, di forma irregolarmente lobata, con ingrossamenti nodosi del loro corpo, ne osservai in particolar modo alcuni esemplari costituiti da due grosse emisfere abbastanza simmetriche e riunite da un corto ponte il quale era in diretta continuazione con una fibra di calibro vario; altre volte la disposizione delle clave non affettava neppure una tale sia pur grossolana simmetria: da un rigonfiamento principale in continuità con una fibra nervosa si dipartiva una tozza appendice che, dopo breve tragitto, si allargava a sua volta in una specie

(1) Da Fano C. - **A proposito delle nuove dottrine sulle modificazioni della struttura dei gangli spinali nella tabe.** — *Comunicazione fatta alla Società Medico-Chirurgica.* Pavia, 5 luglio 1907.

di clava secondaria, di dimensioni all' incirca uguali alla principale; degni di nota mi parvero pure quei casi nei quali una fibra si divideva al suo estremo in tre o quattro fibrille minori ognuna delle quali si terminava poi in un rigonfiamento.

Molti rigonfiamenti erano inoltre circondati, in modo più o meno irregolare, da fibrille nervose; talvolta una grossa clava trovavasi al centro di un fitto avviluppo di fibre; tal altra tre o quattro rigonfiamenti minori erano disposti alla periferia di questi avviluppi fibrillari tra i quali si perdevano le loro rispettive fibre d'origine.

Assai interessanti mi parvero anche alcuni gomitoli di fibre nervose, ora semplici e di piccole dimensioni, ora di grandezza e complicazioni non comuni; essi sembravano rappresentare la terminazione di fascetti di fibrille nervose amieliniche che, dopo un tragitto più o meno lungo, si espandevano in un gomitolo o glomerulo fibrillare nervoso, la cui analisi per il molteplice sovrapporsi di fibre riusciva spesso difficilissima; taluni di questi gomitoli fibrillari ravvolgevano una cellula nervosa la quale ne era in parte od interamente coperta; una loro minuta analisi mi riuscì pure quasi sempre impossibile, per il che credo opportuno non insistere per ora nella loro descrizione.



Fig. 1.

Ma ciò che precipuamente attrasse la mia attenzione, nei gangli presi ora in esame, furono alcune particolari formazioni che ad onta delle ricerche fatte non mi risultò siano state descritte, almeno coi moderni metodi d'indagine, da alcun autore. Nell' interno di diverse cellule nervose potei osservare corpi simili ai rigonfiamenti dei quali mi sono sopra intrattenuto e muniti per lo più di un corto peduncolo impregnato molto intensamente dal sale d'argento.

Il protoplasma delle cellule, nelle quali si osservavano i detti corpi, appariva alquanto alterato sia per la sua minore tingibilità rispetto alle altre cellule sia pel suo aspetto finamente granuloso, con traccie mal distinte di una minuta struttura reticolare; il bordo di questi elementi, ciò che mi parve degno di nota, non presentava traccia di quella specie di corrosione che venne già descritta come un fenomeno di atrofia proprio delle cellule gangliari invecchiate *(cellule desgarrade)* ma che in appresso venne osservata anche in gangli d'individui giovani esenti da malattie del sistema nervoso.

Il nucleo non sempre era chiaramente visibile; in alcuni casi tuttavia appariva in modo distinto in un punto più o meno periferico della cellula; potei allora rilevare ch'esso non aveva alcun rapporto diretto coi corpi disposti all'interno della cellula (fig. 2). Questi ultimi, molto più fortemente colorati del rimanente citoplasma, sembravano occuparne la porzione più profonda; i singoli corpi avevano grandezza varia; i maggiori fra essi tuttavia non raggiungevano che le dimensioni di una clava di media grossezza; la maggior parte avevano forma abbastanza regolarmente ovoidea o fusata; alcuni, specie i più piccoli, erano sferici.

Queste interessanti formazioni endocellulari non sembravano possedere una struttura propria; i più avevano apparenza affatto omogenea, solo alcuni contenevano, a lor volta, delle granulazioni finissime. Diversi rigonfiamenti apparivano isolati o disposti semplicemente gli uni sugli altri; molti fra essi erano invece muniti di un corto peduncolo che ne formava appunto la caratteristica più importante; spesso tre o quattro rigonfiamenti erano uniti insieme dai loro peduncoli a formare una specie di catenella o rosario.



Fig. 2.

Nelle formazioni più caratteristiche e precisamente in quelle osservabili in sezioni di discreto spessore, più rigonfiamenti si presentavano riuniti da tratti simili a corte fibre, con direzione varia di guisachè le diverse parti delle formazioni venivano a trovarsi in una più o meno parziale continuità fra di loro. Tutto l'insieme dava l'impressione ottica di un grossolano reticolato che, astraendo dalla sua grande irregolarità, avrebbe potuto esser paragonato agli apparati reticolati interni dimostrati da Cajal (1) nelle grandi cellule gangliari del lombrico di terra.

Come risulta dalle mie figure, che illustrano quattro dei modi più caratteristici coi quali si presentavano le formazioni endocellulari testè descritte, *la loro rassomiglianza con un apparato reticolare interno era in alcuni elementi veramente notevole.* Le figure 1 e 2 furono disegnate da sezioni relativamente sottili nelle quali non erano rimaste comprese di conseguenza che parti di cel-

---

(1) Cajal. - **Un sencillo metodo de coloración selectiva del reticulo protoplásmico, etc.** — *Trab. labor. invest. biolog.* II, 1903.

lule; dell'apparato che occupava il loro interno non si potevano quindi scorgere che frammenti, i quali si presentavano come masse ovoidali o sferiche munite o no di un peduncolo, al più come tratti moniliformi; ciononostante io vi fermai la mia attenzione perchè tali frammenti mi parve si prestassero



Fig. 3.

meglio, da un certo punto di vista, ad un esame analitico della loro struttura. Le figure 3 e 4 furono disegnate invece da sezioni relativamente molto più spesse; esse possono dare piuttosto un'immagine abbastanza giusta dell'insieme e della situazione di tutto l'apparato che qui appunto richiamava l'idea

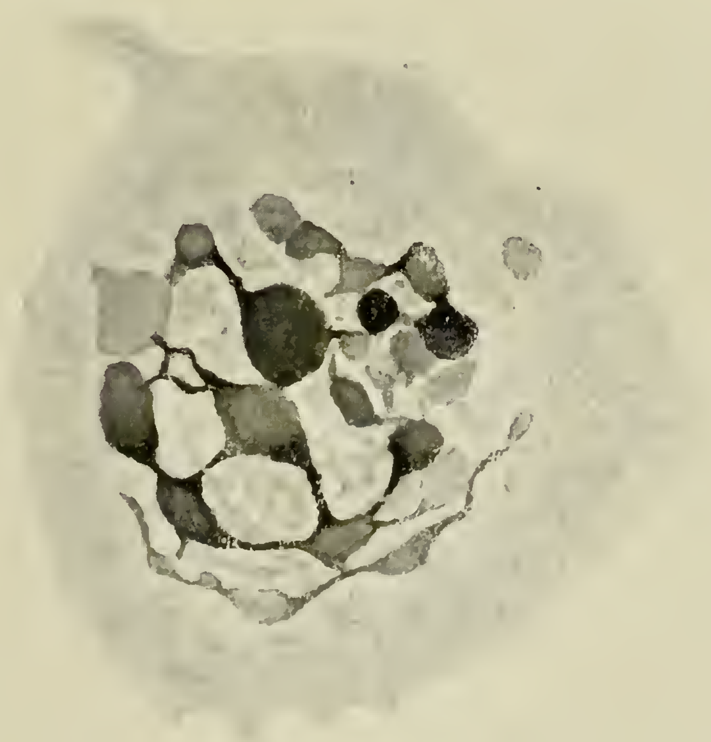


Fig. 4.

di una rete intraprotoplasmatica profonda, andata incontro ad una alterazione più o meno spiccata. Richiamo ancora l'attenzione alla mia figura 2 la quale dimostra la posizione rispettiva del nucleo e dell'apparato che gli era semplicemente disposto sopra ed all'intorno.

Quale l'interpretazione più verisimile delle particolarità strutturali descritte? Che qui si abbia a che fare con un fenomeno di alterata struttura parmi fuori dubbio: nè col metodo di Cajal, nè con altri metodi non vennero mai osservate, per quel ch'io mi sappia, cellule normali di gangli spinali umani con tale aspetto; d'altro lato parlano per una alterazione qualsiasi degli elementi in parola, la minor tingibilità del loro protoplasma, il loro aspetto granuloso, il fatto stesso di poter mettere in evidenza particolari formazioni, situate all' interno delle cellule, coll'ordinario procedimento di Cajal (alcool a 96° con qualche goccia d'ammoniaca per 24 ore; nitrato d'argento al $3\%_0$ per 5 giorni nella stufa a 36°), il quale come è noto non serve per lo studio della struttura elementare delle cellule ganglionari.

Parmi invece molto più importante il discutere se qui si tratti veramente di un fenomeno patologico, proprio di una parte della cellula nervosa, prodottosi *intra vitam* ovvero di una semplice apparenza dovuta od a fenomeni cadaverici, od alle manipolazioni tecniche usate, o ad alterazioni di parti non appartenenti in proprio all' elemento (rigonfiamenti terminali, elementi della capsula).

Di queste diverse supposizioni alcune possono essere facilmente escluse, altre meritano invece qualche particolare considerazione. Parmi anzitutto inammissibile l'ipotesi che si tratti di una eventuale alterazione cadaverica; sebbene l'autopsia del caso sia stata praticata 25 ore dopo la morte ed in mesi già caldi (27 maggio) credo tuttavia di poter far presente che nulla di consimile ebbi ad osservare in gangli spinali, raccolti al tavolo anatomico alla stessa distanza di tempo dall'ora della morte ed a stagione estiva anche più avanzata. Inoltre è lecito ammettere che l'eventuale alterazione cadaverica avrebbe dovuto provocare fenomeni di disgregazione più o meno avanzata ciò che non ho osservato in nessuno degli elementi presi in esame; ed ancora riuscirebbe abbastanza difficile a spiegarsi come un fatto cadaverico possa dar luogo a formazioni aventi, almeno in apparenza, caratteri strutturali complessi e situate per di più nell' interno di cellule nervose la cui forma grossolana era se non altro abbastanza ben conservata.

Per ragioni consimili mi sembra di poter pure escludere un'azione alterante dei procedimenti tecnici seguiti; il metodo di Cajal fu da me applicato, allo studio dei gangli spinali del presente caso, secondo le solite norme; nè alcun autore, nè io stesso ho potuto mai constatare ch'esso possa provocare alterazioni cellulari di tale natura.

Così non credo si possa pensare che le formazioni peduncolate da me sopra descritte appartengano alla categoria di quei rigonfiamenti terminali, dei quali ho brevemente trattato nelle pagini addietro; parlano in modo reciso contro una simile ipotesi il numero delle dette formazioni, la loro situazione profonda intracellulare, il ritrovarne parecchie unite fra loro in guisa da porgere l' immagine di tratti moniliformi, o di parti di un grossolano apparato reticolare.

Merita invece una più attenta disamina la supposizione che qui si abbia a fare con parti della capsula aderenti a cellule nervose alterate primitivamente per una causa qualsiasi. Una tale supposizione non può essere esclusa in forma assoluta, anche perchè da diversi autori si ammette che le cellule della capsula siano capaci di aderire ed eventualmente d' innicchiarsi anche nell' interno di corpi cellulari nervosi in preda a processi d' indole regressiva. D'altra parte anche contro quest'ultima ipotesi stanno argomenti di non trascurabile

valore; anzitutto la presenza di peduncoli e di tratti riunienti in guisa varia diversi rigonfiamenti fra loro; in secondo luogo la quasi perfetta omogeneità dei singoli rigonfiamenti, la loro diversa grandezza, il loro vario sovrapporsi; infine l'aver io osservato nelle parti periferiche di cellule, aventi nel loro interno l'apparato del quale stiamo occupandosi, elementi che, per la presenza di un piccolo nucleo e di un tenue alone protoplasmatico a struttura granulosa, *potevano essere nettamente differenziati come elementi della capsula affatto distinti dai corpi che occupavano l'interno della cellula*.

Se l'ipotesi che interpreterebbe quindi le formazioni endocellulari da me descritte, come parti della capsula, non può esser respinta in forma assoluta, si può tuttavia ritenere che neppur essa dia un'adeguata e non dubbia spiegazione dei fatti osservati.

Più conforme ai dati dell'esame obbiettivo, più in armonia cogli altri fenomeni a carattere eminentemente regressivo presenti nei gangli e da me ricordati nelle pagine addietro, parmi la supposizione la quale interpreta *i singolari corpi muniti di peduncolo, o riuniti fra loro in guisa da formare un grossolano reticolo a tratti moniliformi, dimostrabili col metodo di Cajal nell'interno degli elementi nervosi, come una particolare alterazione dell'apparato nervoso endocellulare.*

Ciò con le dovute riserve ed in forma preliminare; io mi propongo di intraprendere nuove ricerche in proposito e di ricercare se le particolarità istopatologiche, argomento del presente lavoro, possano essere messi in evidenza anche con altri metodi, se esse siano in un eventuale rapporto con altre determinate lesioni del sistema nervoso.

Cernusco sul Naviglio, 30 settembre 1907.
